海外の薬事制度について

2008年1月22日
医療機器 薬事・品質保証コンサルタント
吉田　正人

1

医療機器規制システム　日米欧比較

	日　本	米　国	欧　州
法律	薬事法	FD&CA	MDD
行政等	・厚生労働省 ・総合機構 （審査 約30名） ・都道府県 ・登録認証機関(14)	・FDA/CDRH （審査 約300名） ・Third Party(11)	・Competent Authority （27 EU、4 EFTA） ・Notified Body(79)
クラス分類	Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ （国が指定）	Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ （国が指定）	Ⅰ、Ⅱa、Ⅱb、Ⅲ （申請者が選択）
申請方式	・製造販売承認申請 （1-2年） ・製造販売認証申請 ・製造販売届出	・PMA （クラスⅢ 10-12月） ・510(k) （クラスⅡ 3-4月）	・Design Dossier （クラスⅢ 事前申請） ・Technical File （クラスⅡa、Ⅱb 監査）

2

	日　本	米　国	欧　州
審査料	374万円（承認基準なし、臨床あり）	・PMA $281,600 （小企業 $107,000） ・510(k) $4,158 （小企業 $3,326）	Design Dossier （不詳）
要臨床試験	・新医療機器 ・リスク未明のクラスⅣ、クラスⅢ	・クラスⅢ ・クラスⅡの一部 （インプラント等）	・クラスⅢ ・クラスⅡa、Ⅱb のインプラント
市販後調査	新医療機器の使用成績等に関する調査 （3年）	Post Market Surveillance（クラスⅢ全て、クラスⅡのインプラント）（3年）	Post Market Clinical Follow-up（新規性）
海外製品の申請	製造販売業者の選任 （直接承認・認証申請）	US Agentの選任	Authorised Representativeの選任

3

	日　本	米　国	欧　州
QMS監査	QMS省令 （承認・認証前）	Quality System Regulation（QSR）	EN ISO 13485:2003
市販後監視	・不具合報告（15日） ・感染症定期報告 ・回収報告	・MDR（企業 30日、使用施設 10日） ・Corrections & Removals（回収等） ・Device Tracking （患者登録）	・Manufacturer’s Incident Report （10日） ・Field Safety Corrective Action （回収等）
課題等	・審査期間長期 （FDAの約1.5倍） ・専門家不足	・更なる審査期間の短縮 ・ターボ510(k) ・STED促進 ・Harmonization By Doing （日米同時承認）	・適合性評価手順の強化 ・テクニカルファイルの内容充実 （特に臨床評価）

4

- 連邦食品、医薬品及び化粧品法(**FD&CA**)
- 医療機器には主として4つの特別法

　医療機器修正法(**MDAA**)　1976

　医療機器安全法(**SMDA**)　1990

　FDA近代化法 (**FDAMA**)　1997

　医療機器ユーザーフイー及び近代化法

　　　(**MDUFMA**) 2002

連邦食品、医薬品及び化粧品法(FD&CA)

- 法律の英文標題 Federal Food, Drug, and Cosmetic Act
- 医療機器規制の基本法である。
- 1938年6月25日にルーズベルト大統領が署名。
- 1906年に施行された食品医薬品法(Food and Drug Act)を全面的に改正したもの。
- 規制対象として、医療機器、化粧品、食品添加物、動物用医薬品及び医薬品添加飼料を追加。
- 医療機器の特別法の制定毎に、FD&CAの規定を追加又は変更する。

医療機器修正法（MDAA）1976

- 法律の英文標題 **“Medical Device Amendments Act”**
- 医療機器では世界初の法規制整備
- 市販前審査　　クラス分類、510(k)、PMA
- 製造管理　　　GMP
- 市販後監視　　MDR、PMS
- 規制主要素　　クラスⅠ　一般管理（General Control）
  クラスⅡ　Performance Standard
  クラスⅢ　PMA

7

医療機器安全法（SMDA）1990

- 法律の英文標題 **“Safe Medical Devices Act”**
- 数々の医療機器事故に伴う規制強化
- 市販前審査　　クラスⅡの特別管理（Special Control）
  510(k)のSEの定義
- 品質システム　QSR
- 市販後監視　　使用者施設報告
  機器追跡（患者登録）
  自主回収報告

8

FDA近代化法（FDAMA）1997

- 法律の英文標題
  ”Food and Drug Administration Modernization Act”
- 主として規制当局であるFDAに対する要求事項を規定している点で画期的
- 国際整合と高リスク機器への資源配分
- 市販前審査　低クラス機器の再分類、一部審査免除、認知規格、第三者機関の市販前審査
- 品質システム　査察資源の優先配分
- 市販後監視　MDR要求事項の一部緩和

9

医療機器ユーザーフイー及び近代化法（MDUFMA）2002

- 法律の英文標題
  ”Medical Devices User Fee and Modernization Act”
- 二つの側面　PMA, 510(k)審査手数料の新設
  FDA近代化法に対する追加
- 市販前承認　PMAモジュール審査制度の導入
- 品質システム　第三者機関の査察
- 使い捨て機器　再処理の表示
- 専門家使用機器　電子的手段のみによるラベリング

10

米国の医療機器規制の主要素

医療機器のリスクに基づき、3つのクラスに分類

クラスⅠ機器　　一般管理（General Control）
クラスⅡ機器　　特別管理（Special Control）
クラスⅢ機器　　市販前承認申請（PMA）

一般管理：不正表示排除、施設登録、機器リスティング、品質システム、有害事象報告

特別管理：性能基準（performance standard）、市販後調査、患者登録、ガイドライン（臨床データ等）、推奨事項、その他の適切なアクション

11

510(k)とPMAの比較

	510(k)	PMA
根拠法令	FD&CA § 510(k)	FD&CA § 515
申請方式	Premarket Notification Submission	Pemarket Approval Application (PMA)
審査内容	実質的同等性(SE)	臨床試験
審査期間	3 - 4ケ月	10 - 12ケ月
審査終了	Clearance	Approval
市販後調査	一部PMS	PMS

12

市販前届510(k)の概要（1）

・市販前届（pemarket notification）は、FD&CAの条文510(k)に規定されている。
http://www.fda.gov/opacom/laws/fdcact/fdcact5a.htm

・新製品を販売する場合、又は安全性若しくは有効性に影響を及ぼす大きな変更又は修正を行う場合、少なくとも90日前にFDAに届け出ることを要求している。

・510(k)の詳細な規則は、21 CFR Part 807 Subpart E “Premarket Notification Procedures”に示されている。

・変更又は修正の対象には、使用目的、設計、材料、化学的組成、エネルギー源、製造工程などが含まれる。

13

市販前届510(k)の概要（2）

・FDAは、市販前届の対象となった機器が既に販売されている機器と実質的に同等（Substantial Equivalence - SE）であるか否かを判定する。

・実質的に同等とは、使用目的が同一であり、同じ技術的特性を有することをいう。

・技術的特性が異なっていても、安全性及び有効性が法的に市販を認められている機器と同等であることを立証できる場合がある。臨床データ又は科学的データのサポートを要する。

・技術的特性に差があるとされるのは、材料、設計、エネルギー源、性能などの差異を意味する。

14

市販前届510(k)の概要（3）

- 既存製品と同等ではない、又はクラスⅢ機器と同等であると判定された場合には、改めて市販前承認申請（PMA）の提出を要求される。
- 低リスク機器であっても、既存製品と同等でないと判定された場合、従来は自動的にクラス III 機器に分類されていたが、近年に入り、De Novo Classificationという制度によって救済の道が開かれている。
- 510(k)は、通常、クラスⅡ機器を対象とするが、クラスⅠ機器であっても、510(k)が適用される場合がある。例えば、検査用手袋、ハンドピース、一部のIVD製品など、約200品目。

15

市販前届510(k)の概要（4）

- それとは逆に、クラスⅡ機器であっても、510(k)が免除される場合がある。例えば、オージオメータ、ヘマトクリット用遠心機など、約170品目。これは、1997年のFDA近代化法に基づき、FDAが資源配分政策を実施した結果によるものである。
- 特殊なケースとして、クラスⅢ機器であっても、510(k)が適用される場合がある。例えば、ペースメーカ、除細動器、吸着型血液浄化器など、約60品目。この制度は、1976年の医療機器修正法の制定によって派生した遺物であり、Pre-Amendments Class III 510(k)と呼ばれる。

16

市販前届510(k)の概要（5）

・FDAは市販前届の処理を促進するため、通常の510(k)（Traditional 510(k)）の代わりに特別510(k)及び簡略510(k)を認めている。

・特別510(k)及び簡略510(k)は、1997年のFDA近代化法の制定と歩調を合わせ、1998年3月にNew 510(k) Paradigmとして開発されたものである。

・特別510(k)（Special 510(k)）は、機器の変更のみに適用され、設計管理の徹底を前提とする。審査期間は30日。

・簡略510(k)（Abbreviated 510(k)）は、FDAが作成したガイダンスドキュメント又はFDAが認知した合意基準に基づくことを条件とする。審査期間は、通常の510(k)と余り変わらない。

17

市販前届510(k)の概要（6）

・2002年の「医療機器ユーザーフイー及び近代化法」によって、510(k)申請手数料が導入された。

$4,158（小企業向け$3,326）（FY2007ベース）

・510(k)申請費用は、Traditional, Special, Abbreviatedを問わず、同一金額である。

・510(k)申請件数及び審査期間（FY2004ベース）は、以下のとおりである。

総申請件数は3110件、総平均審査期間は74日（審査外時間を含め合計100日）である。そのうち、特別510(k)は 720件、30日（合計40日）であり、簡略510(k)は110件、86日（合計119日）であった。

18

第三者機関の510(k)審査

・1997年に制定されたFDA近代化法は、FDAに市販前届の審査の一部を民間の第三者機関に委ねることを要求した。

・対象機器は、クラスⅠ及びクラスⅡ機器である。クラスⅢ機器、臨床データを要求される機器などは除かれる。

・1998年、FDAは、市販前届を審査できる第三者機関を認定し、その名簿と各機関が審査できる機器を公表した。

・第三者機関は、初期審査を実施し、審査結果及び推奨事項をFDAに送付する。FY2004における第三者機関の送付件数は255件であった。近年に入り、増加傾向にある。

・FDAは、30日以内に最終決定の結果を公示する。

・なお、製造業者は市販前届を直接、FDAに提出してもよい。

19

特別510(k)（Special 510(k)）

QSR設計管理の遵守に強くリンクさせたもの

申請後、30日でクリアー

http://www.fda.gov/cdrh/devadvice/3144.html

・機器仕様の一部変更に限ること。

・使用目的と適応に変更がないこと。

・基本的な科学技術に変更がないこと。

・設計管理のサマリー（リスク分析、ベリフィケーション、バリデーションなど）を提出すること。

・設計管理適合宣言書

・特別510(k)の申請様式は、Traditional 510(k)と比べると簡略化されているものの、要求内容は本質的に同じである。

・原則として、試験データの提出は不要。

20

簡略510(k)（Abbreviated 510(k)）

ガイダンスドキュメント、特別管理又は認知規格に強くリンクさせたもの。審査期間はTraditional 510(k)と余り変わらない。

http://www.fda.gov/cdrh/devadvice/3145.html

・簡略510(k)の申請様式は、Traditional 510(k)と比べるとやや簡略化されているものの、要求内容は本質的に同じである。

・原則として、試験データの提出は不要。

・認知規格への適合宣言書又はガイダンスドキュメント／特別管理への適合に関するサマリー報告書

・適用規格、非適用要求事項を明示

・規格と異なった事項、規格に定めのない事項について、その代替手段の正当づけ及びデータ

・試験機関の識別

21

Traditional 510(k) 申請書類一覧

1. 医療機器ユーザーフィー・カバーシート
2. カバーレター（又はForm FDA 3514）
3. 資料一覧表
4. 510(k) スクリーニング・チェックリスト
5. 適応に関する説明
6. 510(k) サマリー
7. 情報の真実性及び正確さに関する誓約書
8. ラベリング案
9. 品目仕様
10. 実質的同等性の比較に関する資料
11. 性能に関する資料
12. 追加要求事項に関する資料

22

施設登録(Establishment Registration)

・米国で医療機器を販売するために、医療機器を製造又は出荷する施設は、21 CFR Part 807に基づき、販売活動の開始後30日以内にFDAに登録する必要がある。その趣旨は、FDAに医療機器の製造施設や輸入業者の所在を連絡することである。
http://www.fda.gov/cdrh/reglistpage.html

・登録様式は、Form FDA 2891である。登録は無料。毎年、更新する。様式等詳細情報は、以下のウェブサイトから入手できる。
http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfRL/PrintForm2891.cfm

23

米国代理人(United States Agent)

・2002年2月11日より、外国の施設は施設登録の際にUnited States Agentを選任し、Form FDA 2891にその旨を記載することが義務づけられた。

・US Agentの任務は、FDAとの情報連絡、査察のスケジュール調整などである。

・FDAは、外国施設のために、US Agentのデータベースを作成しており、以下のウェブサイトから検索できる。
http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfUSAgent/search.cfm

24

機器リスティング（Device Listing ）

・FDAに登録した施設は、21 CFR Part 807に基づき、米国で510(k)をクリアーして販売する医療機器（510(k)免除のクラス I 機器も含む）の情報をFDAに連絡することが必要である。
http://www.fda.gov/cdrh/reglistpage.html

・米国内の施設は、販売活動開始後30日以内、米国外の施設は、医療機器を輸出する前に機器リスティングを行う。

・様式は、Form FDA 2892である。リスティングは無料。
http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfRL/PrintForm2892.cfm

25

品質システム（1）

・1978年、製造管理及び品質管理を含む医療機器GMP規則が公布された。

・その後、医療機器安全法（SMDA）によって設計管理の追加及び国際整合化による品質システムの相互承認の促進が求められた。

・特に設計管理が強化されたのは、1983年から6年間における自主回収の44%が設計の不具合に起因すること、ほぼ同時期のソフトウェアに関係する回収の90%以上が設計問題であったことによる。

・1996年、FDAは、GMP規則に代わる品質システム規則を公布した。21 CFR Part 820 Quality System Regulation - QSR

26

品質システム（2）

・QSRは、ISO 13485:1996/ISO 9001:1994を基礎にして法制化された。そのため、整合化された各国の規則と共通する要素が多く、実質的には同等とも言える。

・その後、各国の品質システム規則は、ISO 13485:2003を基に整合化されたが、QSRの改正は行われていない。

・QSRは、製造業者（契約滅菌、据付け、再ラベリング、再製造、再包装又は仕様開発を含む）に対し、品質システムを確立し、維持することを要求している。

・QSRの適用対象は、一部の例外を除く全クラスの医療機器である。

27

品質システム（3）

・QSRは、クラスＩ機器にも適用されるが、わずかに例外がある。例えば、顔弓、ラバーダム、味覚計、採尿器、弾性包帯は、QSR免除クラスＩ機器である。

・設計管理は、一部の例外を除き、クラスＩ機器には適用されない。例外として、コンピュータソフトウェア自動化クラスＩ機器などがある。

・2002年のMDUFMAにより、製造業者は、特定の条件の下で、FDAによる査察ではなく、第三者機関による査察も選択できるようになった。査察結果は、FDAがレビューする。

28

QSRの要求事項

経営者の責任、品質監査、要員、設計管理、文書管理、購買管理、識別及びトレーサビリティ、製造及びプロセス管理、検査、測定及び試験装置、プロセスの妥当性確認、受取り製品、工程内製品及び完成機器の受入れ、受入れ状態、不適合製品、是正及び予防処置、ラベリング及び包装管理、取扱い、保管、出荷及び据付け、一般的要求事項（記録の保管期間など）、機器原簿、機器履歴簿、品質システム記録、苦情ファイル、付帯サービス、統計的手法

これらの要求事項は、ほとんどがISO 9001:1994に基づいているが、FDA固有の要求事項も含まれている。

29

ISO 13485:2003との主な相違点

①設計管理において、リスクマネジメントではなく、リスク分析を要求

②妥当性確認されたプロセスに対する監視及び管理の方法、要員、装置などの文書化を要求

③機器原簿（Device Master Record - DMR）及び機器履歴簿（Device History Record - DHR）、品質システム記録（Quality System Record - QSR）、設計履歴ファイル（Design History File - DHF）の内容及び維持に関する要求

④ 苦情ファイル（Complaint File）に関する詳細な要求など

30

QSITサブシステム

・FDAは、品質システムの法的監査を査察(Inspection)と称し、査察官のために査察技法の指針(Guide to Inspections of Quality Systems/Quality System Inspection Technique - QSIT)を発行している。

http://www.fda.gov/ora/inspect_ref/igs/qsit/QSITGUIDE.PDF

・QSITは、総花的ではなく、4つの主要サブシステム、即ち、①経営者の管理、②設計管理、③是正及び予防処置、④製造及びプロセス管理に重点をおく。

・このシステムは、品質システムの法的監査を整合化するためのGHTF文書(法的監査戦略)に大きな影響を与えた。

31

市販後規制の代表的なもの

全てのクラスの医療機器

有害事象報告

自主回収報告

クラスⅡ及びクラスⅢ機器の一部

市販後調査

医療機器追跡(患者登録)

32

有害事象報告(1)

21 CFR Part 803 “Medical Device Reporting” - MDR

医療機器を使用する施設は、
①機器にかかわる死亡の場合、10労働日以内にFDA及び
　製造業者に報告する。
②重度の障害の場合、10労働日以内に製造業者に報告する。

また、施設は、1年毎に上記の報告の要旨(Form FDA 3419)をFDAに提出する。それには、施設の識別情報、機器名、シリアル番号、モデル番号、製造業者の名称及び住所、有害事象の要約を含める。これを使用者施設のAnnual reportという。

Medical Device Reporting Annual User Facility Report FDA Form 3419

33

有害事象報告(2)

・製造業者及び輸入業者は、死亡、重大な障害及び有害事象を知った場合、30暦日以内にFDAに報告する。輸入業者は、製造業者にも報告する。
・危険防止のために緊急の改善を要する場合、製造業者は、5 労働日以内にFDAに報告しなければならない。

・重大な障害とは、
①生命を脅かす恐れがある、
②身体機能に永久的損傷を与える又は身体構造に永久的損傷を与える、
③上記を除くために医療又は外科的処置を必要とするものをいう。

34

有害事象報告(3)

・使用者施設、製造業者及び輸入業者が有害事象報告(MDR)を行うために、MedWatchと称するプログラムがあり、報告様式 Form FDA 3500Aが定められている。

MEDWATCH Form FDA 3500A

・報告すべき事項は、コード化されている。有害事象を機器の不具合と患者の健康被害とに区分し、各区分の該当コードで報告する。それによって、コンピュータ処理を可能にしている。機器の不具合コードはDevice Code、患者の健康被害コードは Patient Codeという。

・MedWatchの情報及びコードは、以下のウェブサイトから入手することができる。

MEDWATCH Medical Device Reporting Code Instructions
http://www.fda.gov/cdrh/mdr/373.html

35

有害事象報告(4)

・製造業者は、ある医療機器について初めてMDRを提出した場合、補足情報としてその機器に関するベースライン報告も行う。その様式は、Baseline Report Form FDA 3417である。毎年、更新する。

・Form FDA 3417の内容は、機器の識別、使用期限、510(k)/PMA番号、施設登録番号、機器の市販開始時期の記載など、比較的平易である。(該当機器の出荷総数は現在、保留)

・FDAは、約60万件のMDRデータベースを整備している。個々の機器のMDR情報は、以下のサイトから検索できる。

http://www.fda.gov/cdrh/mdrfile.html
http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmdr/search.CFM

36

自主回収報告

21 CFR Part 806 “Medical Devices; Reports of Corrections and Removals”

・医療機器の製造業者及び輸入業者は、医療機器が及ぼす健康へのリスクを抑えるために、医療機器の修正（Correction）や撤去（Removal）を行った場合、10労働日以内に、その旨をFDAに報告する。事故が使用者エラーで起ったとしても、報告の義務がある。

・健康へのリスクとは、21 CFR 7.3 (m)で定義するクラス I 及びクラスII 相当の高リスクの回収レベルを想定している。従って、低リスクのクラス III 回収レベルの場合、FDAへの報告は要求されない。しかし、報告不要でも記録の義務はある。

37

自主回収報告（続き）

・修正（Correction）とは、修理、修正、調整、再表示、破壊又は検査（患者の監視も含む）を意味し、他の場所に医療機器の物理的移動を伴わないもの。

・撤去（Removal）とは、修理、修正、調整、再表示、破壊又は検査のために他の場所に医療機器の物理的移動を伴うもの。

・以下の場合、自主回収報告の必要はない。

①有害事象報告（MDR）により、既にFDAに情報が提出されていた場合

②FDAによる医療機器の回収命令に基づき、是正又は回収処置が開始されていた場合

21 CFR Part 810 “Medical Device Recall Authority”

③通常の修理、在庫のローテーションなど

38

市販後調査

21 CFR Part 822 “Postmarket Surveillance” - PMS

・クラスⅡ機器及びクラスⅢ機器の一部に対して市販後調査が要求される。
・対象となる機器は、
①機器の不具合（機器が意図したように作動又は機能しない）が健康に重大な影響を及ぼす可能性がある場合
② 1年以上、人体に植え込む場合
③生命を維持するため、施設（病院など）以外で使用することを意図する場合
・FDAは、その他の機器に対しても市販後調査を要求する権限を有する。

39

市販後調査（続き）

・FDAは、市販前届（510(k)）又は市販前承認（PMA）を受け入れる場合、申請者に申請品目が市販後調査の対象になるか否かを通告する。
・市販後調査が必要な場合、製造業者は、FDAに市販後調査プロトコルを提出する。
・FDAは、最高36ケ月の調査を指示できる。それ以上の調査期間については、FDAと製造業者との間の合意事項である。
・FDAは、製造業者の市販後調査計画を60日以内で審査する。
・FDAの市販後調査プロトコルは、わが国における「新医療機器の使用成績等に関する調査実施計画書」と極めて類似している。

40

医療機器追跡（患者登録）

21 CFR Part 821 “Medical Device Tracking Requirements”

- この要求事項の目的は、リスクが高いと考えられる医療機器を市場から速やかに取り除くことである。
- 製造業者には、
  ①不具合が健康に重大な有害作用を及ぼす可能性がある、
  ②人体内に1年以上植え込む、又は
  ③施設以外で使用され、生命を維持又は支持する
  機器の場合、機器の追跡を行うことを要求している。
- 医療機器追跡は、患者まで追跡することが求められる。これを患者登録（Patient Registry）という。

41

医療機器追跡（患者登録）（続き）

- わが国の特定医療機器（ペースメーカ、人工心臓弁など）は、米国のPatient Registryの制度を踏襲している。
- 医療機器追跡の対象機器は、クラスⅡ及びクラスⅢ機器のうち、FDAが特に追跡を指示（Tracking Order）した機器である。現在、12品目（植込み除細動器、ペースメーカ、機械弁、植込み輸液ポンプ、硬膜など）が指定されている。
  医療施設外使用機器は、呼吸モニタ、人工呼吸器など4品目である。http://www.fda.gov/cdrh/comp/guidance/169.html
- 21 CFR 821には、追跡方法について特段の規定がなく、製造業者は、追跡機器に関するSOPを確立しなければならない。

42

医療機器に関する欧州指令は、3つある。

- 90/385/EEC Active Implantable Medical Devices Directive（**AIMDD**）
- 93/42/EEC Medical Devices Directive（**MDD**）
- 98/79/EC In Vitro Diagnostic Medical Devices Directive（**IVDMDD**）

43

MDDの追加／改正指令

- 2000/70/EC Devices Incorporating **Human Blood Derivatives**
- 2003/12/EC Reclassification of **Breast Implants** (Class IIb→**III**)
- 2003/32/EC **Tissues of Animal Origin**
- 2005/50/EC Reclassification of **Hip, Knee and Shoulder Joint Replacements** (Class IIb→**III**)

44

MDDの大きな改正(1)

- **Directive 2007/47/EC** of the European Parliament and of the Council of 5 September 2007 amending Council Directive **90/385/EEC** on the approximation of the laws of the Member States relating to ***active implantable medical devices***, Council Directive **93/42/EEC** concerning ***medical devices*** and Directive **98/8/EC** concerning the placing of ***biocidal products*** on the market
  Official Journal L 247 , 21/09/2007 P. 0021 - 0055

45

MDDの大きな改正(2)

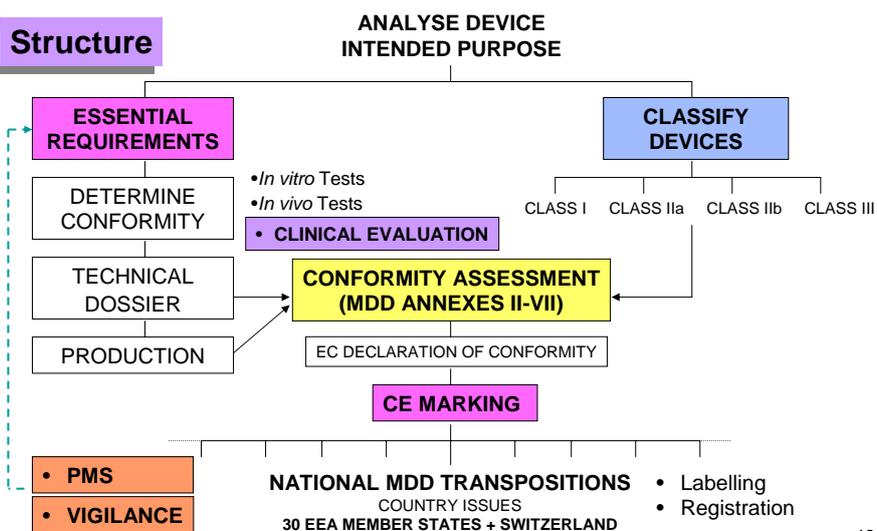
- MDDは、AIMDDと共に大きく改正され、2007年9月5日付けの**Directive 2007/47/EC** OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCILとして2007年9月21日にOfficial Journalに公布された。
- **改正MDD及びAIMDDの施行は、2010年3月21日。**
- 加盟国の国内法の公布は、2008年12月21日まで。
- 同じく、改正されたDirective 98/8/ECは駆除剤に関する指令で、IVDMDDに定める製品は適用除外。
- **IVDMDD自体の改正は行われていない。**

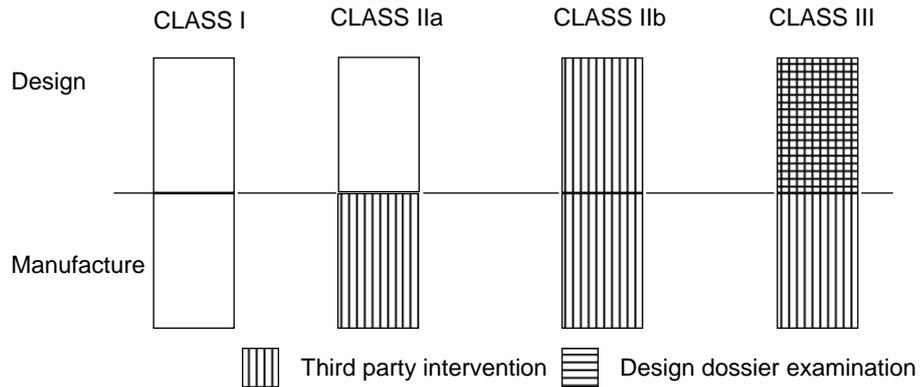
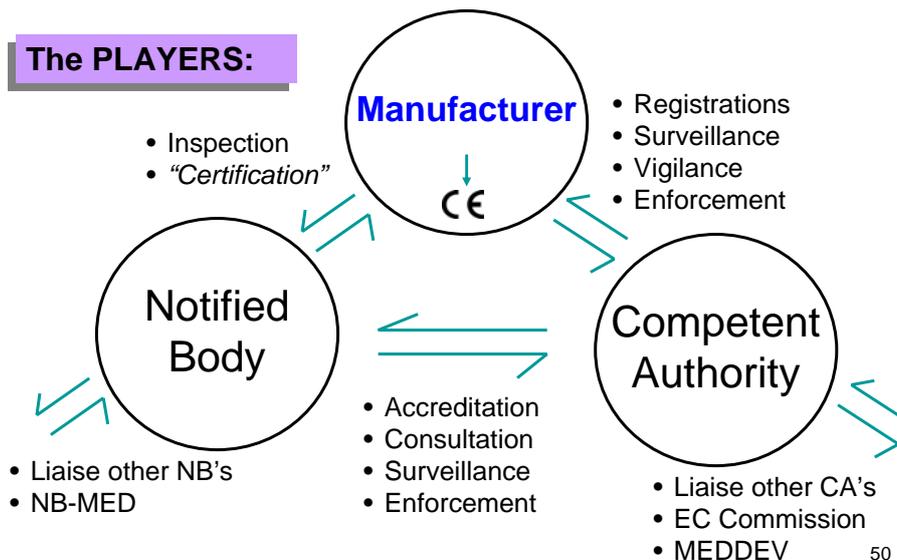
46

MDDの大きな改正（3）

- **MDDの改正は、欧州の医療機器規制の枠組みを変えるものではない。**
- MDD改正の要点は、以下のとおり。
  - 適合性評価手順の強化
  - テクニカルファイルの内容充実（特に臨床評価）
  - 規制変更等の法的手続の簡素化と迅速化
  - MDD規定の文言の平易化及び明確化
  - 特殊な課題の取扱い（リユース、フタル酸塩など）

47

医療機器指令（MDD）の枠組み

48

医療機器指令(MDD)のクラス分類と規制レベル
Classification (Annex IX)
CLASS I
CLASS IIa
CLASS IIb
CLASS III
Design
Manufacture
Third party intervention
Design dossier examination
RISK Based Classification Philosophy
49

医療機器指令(MDD)の当事者
The PLAYERS:
Manufacturer
• Inspection
• “Certification”
• Registrations
• Surveillance
• Vigilance
• Enforcement
Notified Body
Competent Authority
• Accreditation
• Consultation
• Surveillance
• Enforcement
• Liaise other NB’s
• NB-MED
• Liaise other CA’s
• EC Commission
• MEDDEV
50

CE Markingの意義（1）

- CE Markingは、右のシンボルある。
- CEという文字は、フランス語の **C**onformité **E**uropéeneの略語である。文字通り、欧州適合性（European Conformity）を意味する。

- 当初は、EC Markという語句が使われたが、1993年の欧州指令 Directive 93/68/EECによって、公式にCE Markingに置き換えられた。

51

CE Markingの意義（2）

- CE Markingは、現在、全てのEU文書において使用されている。CE Markも使われているが、それは公式なものではない。
- **CE Markingは、製品が欧州の法律に適合するという企業の自己責任に基づく宣言を意味する。**
- 製品に対するCE Markingの表示は、EU及びEFTAの単一市場（合計 31カ国）において、その製品の自由な移動を保証する。EUとEFTAとを併せて、European Economic Area - EEAとも呼ぶ。

52

CE Markingの意義（3）

- CE Markingは、よく誤解されることだが、真意は、品質の認証でもないし、消費者のために貼付されるものでもない。
- 製品に対するCE Markingの表示は、
  ① 行政当局者がその製品はMDD、IVDMDD又はAIMDDの要求事項を全て満足していることを速やかに判定できるようにすること、かつ
  ② その製品が彼らの国で合法的に販売してもよいことを示す。

53

CE Markingの意義（4）

- CE Markingの表示があっても、税関及び法執行/ビジランス当局は、不適合製品を除去できる。
- CE Markingは、製造業者の自己責任において製品に貼付する。その貼付前に、高リスク機器は指定機関の認証、低リスク機器は自己認証が必要である。
- 欧州の規制当局は、製品の市販前承認に関与することはない。これは、日米の市販前承認制度とは根本的に異なることを意味する。

54

医療機器の適合性評価（MDD）

- 品質ルート（MDD Annex Ⅱ 及びⅤ）では、ISO 13485:2003を適用する会社がほとんどである。タイプテストなど、他の適合性評価ルートもあるが、その例はわずかである。
- **ClassⅡa及びⅡbの場合、テクニカルファイルは、指定機関の監査を受ける。ClassⅢの場合は、指定機関の事前審査。**
- ClassⅠ機器は、指定機関の監査を受けない。
- 全てのClassⅠ機器は、法定代理人が所在する国の行政当局に製品登録する必要がある。
- 欧州の国の一部で、ClassⅡa、Ⅱb、Ⅲ機器の製品登録が必要となる場合がある。

55

MDD テクニカルファイル一覧表（1）

1. 指定機関とのコミュニケーション文書
   - 指定機関の監査報告書、指定機関への変更通知書、デザインドシエ・認証書（Class III）を含む。
2. クラス分類及び適合性評価の適用ルートの文書化
   - 採用した付属書を明示する。
3. 製品に関する説明（各種型式及び付属品を含む）
   - 製品ファミリー及びその該当性の根拠も説明する。
4. 使用目的（使用者、使用場所、併用機器等を含む）
5. 製品の特性、機能、性能
   - 組合せ機器との安全性及び性能を示す証拠文書も含む。

56

MDD テクニカルファイル一覧表(2)

6. 原材料、構成部品及びパーツリスト
7. 設計図及び構成部品・半組立品・回路等のダイアグラム
   - 図面・ダイアグラムを理解するのに必要な説明も含む。
8. 製品の操作方法
9. 製品の有効期間及びその根拠
   - 環境的制約も含む。
10. 適用規格のリスト
   - 部分的適用又は不適用の場合、基本要件への適合性を立証するための解決法を含む。

57

MDD テクニカルファイル一覧表(3)

11. 基本要件適合性チェックリスト
12. 設計要求事項及び設計検証の結果
13. 試験報告書及び臨床評価データ
   - 上記 5.の裏づけも含む。
14. ラベリングの仕様、見本及び管理手順
15. 取扱説明書
16. リスク分析及びリスクコントロールを含めたリスクマネジメント
17. 製造及びQAプロセス (DMR)
   - 該当する場合、滅菌法を含む。

58

MDD テクニカルファイル一覧表（4）

18. 医薬品、ヒト血由来物質又は動物由来組織を含有しているか否かの陳述、及びこれらの物質の安全性、品質、有益性を評価するための試験データ
19. 市販後ビジランス、市販後フィードバック、製品回収、通知書の発行及び苦情処理に関する方針及び手順
20. 指定機関の特定及び記録の保管（滅菌又は測定機能付きクラスⅠ機器及びクラスⅡa以上の機器の場合）
21. 行政当局への登録（自己認証のクラスⅠ機器、カスタムデバイス及びパック製品の場合）

59

MDD テクニカルファイル一覧表（5）

22. 行政当局とのコンタクト方法（有害事象報告等）
23. 法定代理人の選任及び行政当局への通知
    - 併せて、行政当局に報告すべき製品情報も含む。
24. **適合宣言書**
25. 各種手順書
26. 各種様式
27. リスク分析様式

適合宣言書、指定機関の監査報告書、指定機関への変更通知書、デザインドシェ・認証書（Class III）と、品質システム文書・品質記録の保管期限は、一般機器 5年、インプラント 15年。

60

ビジランス(1)

- **Vigilance System**は、医療機器の有害事象に関する欧州各国の情報管理システムである。
- 異なった場所、異なった時間で同じタイプの有害事象の再発を防止し、患者や使用者の健康と安全を保護するという考えに基づく。欧州は日米と異なり単一国ではない。
- そのために、各国で収集した情報を評価し、再発防止のための情報を他の国に提供することである。

61

ビジランス(2)

- Vigilance Systemの詳細は、下記のガイドラインに記載されているので、必読のこと。
  GUIDELINES ON A MEDICAL DEVICES VIGILANCE SYSTEM（April 2007, MEDDEV 2.12-1 rev5）　＜2007年最新バージョン＞
- Vigilanceという用語は、当初、製造業者の有害事象報告(Incident Reporting)にも用いられていたが、後に、行政当局間の情報交換という意味に解されるようになった。
- 製造業者は、死亡又は重度な障害が発生した場合、有害事象報告を行政当局に提出する。

62

ビジランス(3)

- 有害事象をIncidentとNear Incidentとに区分し、
  前者は10日以内に、後者は30日以内に報告する。
- Near Incidentは、機器の不具合により実際に健康被害は起ってはいないものの、再発すると健康被害の危険が生じるという意味であり、米国の有害事象報告におけるMalfunctionと類似している。
- 報告様式をInitial Report、Follow-up Report、Final Reportに区分し、それぞれの記載事項を定めている。日米の報告様式と共通点が多い。

63

ビジランス(4)

- 外国の製造業者は、有害事象が発生した場合、法定代理人を通じ、発生国の行政当局にInitial Reportを提出する。情報の追加がある場合、Follow-up Report。
- 有害事象の調査及び是正処置完了後、通常、1ケ月後にFinal Reportを提出する。
- Final Reportの作成は、欧州の各販売国における実情調査など、時間のかかる作業とはいえ、可能な限り速やかに提出することが望ましい。
- 行政間の情報交換も、一定の様式を使用し、各国との意思疎通の改善を図っている。

64

市販後監視

- 医療機器指令（MDD）では、製造業者は、市販後において製品に関して得られた経験をレビューし、必要な是正処置を講じるための適切な手順を確立することが要求されている。（Annex Ⅱ point 3.1 indent 7、他のAnnexにも同様な規定あり）
- この規定は、市販後監視（**Post Market Surveillance**）と呼ばれている。
- この要求事項は、有害事象報告及び回収報告を含めているが、日本の製造販売承認後の市販後調査及び米国のPost Market Surveillance（一定期間の症例調査）とも類似している。

65

市販後監視（続き）

- 欧州では、市販後調査をPost Market Clinical Follow-up（**PMCF**）と称している。その目的は、使用経験の少ない医療機器について長期的な安全性と性能を評価し、新たに発現するリスクを識別することである。
- 市販後調査プロトコルは、日米のように行政当局に提出する必要はないが、調査結果は、指定機関が監査し、求めがあれば行政機関にも提出する。
- PMCFに関するガイドラインは、以下のとおり。
  GUIDELINES ON POST-MARKET CLINICAL FOLLOW-UP（May 2004, MEDDEV 2.12-2）

66